

263. Die direkte Photobromierung der Cholesterylester in der Allylstellung (C₇-Position)

Sterine als ionoide Systeme III

von H. Schaltegger.

(19. X. 50.)

In einer vorläufigen Mitteilung¹⁾ wurde dargetan, dass es auf Grund einfacher Überlegungen möglich ist, Cholesterylester direkt mit freiem Brom in 7-Stellung (Allylstellung in Ring B) zu bromieren, ohne dass die Doppelbindung in 5,6-Stellung angegriffen wird.

Über die Bromierung des Cholesterins mit Bromsuccinimid nach der *Ziegler'schen* Allylbromierung²⁾ sind zahlreiche Arbeiten³⁾ erschienen. Der Umweg über das Bromsuccinimid schien nach allen bisherigen Erfahrungen notwendig, da bekanntlich Cholesterylester bei der Reaktion mit freiem Brom 5,6-Dibromaddition erleiden.

Auf die Bedeutung des in 7-Stellung substituierten Cholesterins braucht nicht besonders hingewiesen zu werden. Die intensive Bearbeitung, welche die 7-Oxy- bzw. 7-Halogencholestereine in den Jahren seit der klassisch gewordenen Synthese von *Windaus* und Mitarbeitern⁴⁾ erfahren haben, zeigt dies deutlich.

Die vorliegende Abhandlung erbringt nun den Beweis, dass auch eine direkte Photobromierung der Cholesterylester in der Allylstellung mit elementarem Brom möglich ist, wobei die aufgefundene Reaktion durch Überführung der erhaltenen 7-Bromcholesterylester in möglichst zahlreiche bekannte Derivate belegt wurde.

Die Verhältnisse bei der Addition und Substitution von Halogen an Olefine mit „substitutionsfähigem Allylkohlenstoff“ sollen später in einem allgemeineren Zusammenhange näher erörtert werden. Es sei hier nur festgehalten, dass die Substitution an der Allylstellung mehr oder weniger ausgeprägt über Radikale erfolgt, während die Addition von Halogenen an die olefinische Doppelbindung vorzugsweise über Ionen erfolgt⁵⁾.

Von jeder weiteren Verallgemeinerung vorerst abgesehen, müssten für eine Bromierung der Cholesterinester in 7-Stellung Bromatome

¹⁾ *H. Schaltegger*, Exper. **5**, 321 (1949).

²⁾ *K. Ziegler*, *A. Späth*, *E. SchAAF*, *W. Schumann* & *E. Winkelmann*, A. **551**, 80 (1942).

³⁾ Literaturzitate siehe bei ¹⁾: Exper. **5**, 321 (1949); siehe ferner *S. Bernstein*, *L. J. Binovi*, *L. Dorfman*, *K. J. Sax* & *Y. Subbarow*, J. Org. Chem. **14**, 433 (1949).

⁴⁾ *A. Windaus*, *H. Lettré* & *F. Schenck*, A. **520**, 98 (1935).

⁵⁾ Vgl. hierzu *B. Eistert*, *Chemismus und Konstitution*, F. Enke Verlag, Stuttgart 1949, S. 322.

als Reaktionspartner und unpolare, gegen Halogen indifferente Lösungsmittel in Betracht gezogen werden.

Selbstverständlich wurde auch die *Ziegler'sche* Interpretation der intermediären Halogenaddition an die Doppelbindung mit anschliessender HBr-Abspaltung und Allylumlagerung (*Ziegler*, loc. cit. S. 81, Fussnote 1) eingehend diskutiert; doch ergibt sich ohne weiteres aus dem Bau des Cholesterins, dass die Substitution in 7-Stellung mit elementarem Brom direkt erfolgen muss.

In einem ersten orientierenden Versuch wurde eine Lösung von Cholesterylacetat in Tetrachlorkohlenstoff in dünner Schicht (*Erlenmeyer*-Kolben) von unten mit einem Quarzbrenner von 750 Watt (Fabr. Hanau) bestrahlt und gleichzeitig unter Rückfluss zum Sieden erhitzt.

Ein Quarzbrenner wurde aus zwei Gründen gewählt: Erstens zeigt Quecksilber im Bereich des Bromkontinuums (380—520 $m\mu$) starke Emission; zweitens wird durch den heissen Brenner genügend Wärme erzeugt, welche die Lösung im Kochen erhält.

In die siedende Lösung wurde durch den Kühler eine äquivalente Menge Brom in Tetrachlorkohlenstoff zutropfen gelassen. Die ganze Umsetzung war nach wenigen Minuten beendet. Während der Reaktion entwichen grosse Mengen Bromwasserstoff. Nach dem Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum wurde ein braunes Harz erhalten, das mit Aceton nur schwer zur Kristallisation gebracht werden konnte. Bei anderen Ansätzen wurde die Lösung während des Eindampfens im Vakuum intensiv blauviolett. Wie später gefunden wurde, war der blaue Farbstoff das Carbeniumsalz¹⁾, gebildet aus HBr-Abspaltungsprodukt und Bromwasserstoff. Aus solchen tiefblauen Abdampfrückständen konnte überhaupt kein kristallines Produkt gefasst werden.

Im Verlaufe der weiteren Untersuchungen zeigte es sich, dass die Säurekomponente des Cholesterinesters von entscheidendem Einfluss auf die Stabilität des Bromierungsproduktes ist. Es wurde dann im Cholesterylbenzoat ein bequemes und geeignetes Ausgangsmaterial gefunden. Die Abdampfrückstände der Bromierungsansätze kristallisierten sofort nach Acetonzusatz und lieferten nach mehrmaligem Umkristallisieren aus Benzin oder Isopropyläther ein 7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa) vom Smp. 139—140⁰ ²⁾, das mit einem nach der Bromsuccinimidmethode hergestellten Produkt³⁾ keine Schmelzpunktserniedrigung zeigt. Das mit Brom hergestellte 7-Bromcholesterylbenzoat wies jedoch zunächst statt der berechneten Menge von 14,03% Brom wechselnde Gehalte zwischen 14,5 und 17% Brom auf. Erst durch wiederholtes Umkristallisieren wurde der theoretische Bromgehalt gefunden.

Der zu hohe Bromgehalt wurde anfangs auf Beimengungen höher bromierter Produkte zurückgeführt, doch zeigte sich überraschenderweise, dass der Mehrgehalt auf einer lockeren Verbindung des 7-Bromcholesterylbenzoates mit Bromwasserstoff beruht (Halogenosalze ?)⁴⁾.

¹⁾ *H. Schaltegger*, *Helv.* **29**, 285 (1946).

²⁾ Bei den Schmelzpunkten der 7-Bromcholesterylester handelt es sich eigentlich um Zersetzungspunkte, denn die Schmelztemperatur variiert je nach der Erhitzungsdauer im Kupferblock. So schmilzt beispielsweise analysenreines 7- β -Bromcholesterylbenzoat vom „Schmelzpunkt“ 144⁰ nach 5 Minuten langem Erhitzen im Kupferblock auf konstant 125⁰ bei dieser Temperatur.

³⁾ *A. E. Bide*, *H. B. Hembest*, *E. R. H. Jones*, *R. W. Peever* & *P. A. Wilkinson*, *Soc.* **1948**, 1783.

⁴⁾ Über diese und andere Eigentümlichkeiten wird später berichtet.

Das 7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa) wurde mit Silberhydroxyd¹⁾ in das 7- α -Oxycholesterylbenzoat (IIIa) übergeführt und anschliessend zum Dibenzoat²⁾ IIIb benzyliert. Weiter wurde das 7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa) mit Dimethylanilin¹⁾³⁾ in 7-Dehydrocholesterylbenzoat (Vb) und $\Delta^{4,6}$ -Cholestadienolbenzoat³⁾ (VIIb) verwandelt. Das Dienol zeigt die charakteristische Ultraviolettabsorption (Fig., Kurve 1) eines Diens, dessen konjugiertes System auf zwei Ringe verteilt ist⁴⁾.

Das durch HBr-Abspaltung und Verseifung erhaltene 7-Dehydrocholesterin (Va), Smp. 142,3—142,6°, wies im Ultraviolett die drei charakteristischen Maxima des 7-Dehydrocholesterins auf (Fig., Kurve 2).

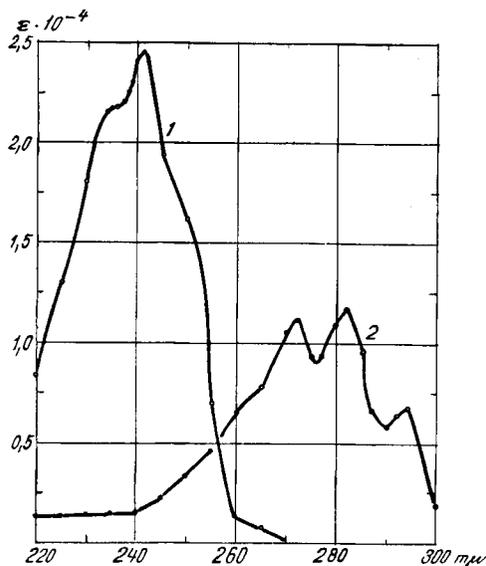


Fig. 1.

1. $\Delta^{4,6}$ -Cholestadienol in Cyclohexan.
2. 7-Dehydrocholesterin in Cyclohexan.

Das durch Acetylierung bereitete 7-Dehydrocholesterylacetat vom Smp. 130° wurde mit Maleinsäureanhydrid zum Addukt IX umgesetzt⁵⁾. Schliesslich erhielt man aus dem 7-Dehydrocholesterin (Va) durch Bestrahlung mit Ultraviolettlicht in bekannter Weise⁶⁾

¹⁾ J. A. Keverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. **66**, 83 (1947).

²⁾ A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. **520**, 98 (1935).

³⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. P. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. **1948**, 1733.

⁴⁾ L. F. Fieser & M. Fieser, Natural Products Related to Phenanthren, 3rd Ed., Reinhold, New York 1949, S. 186.

⁵⁾ F. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese, B. **69**, 2696 (1936).

⁶⁾ A. Windaus, F. Schenck & F. v. Werder, Z. physiol. Ch. **241**, 100 (1936).

(über das Vitamin-D₃-dinitrobenzoat¹⁾ und anschliessende Verseifung des Esters) das Vitamin D₃²⁾.

Aus den ersten Bromierungsprodukten konnte 5,6-Dibromcholesterylbenzoat (VI) in geringer Menge als Nebenprodukt erhalten werden, welches durch Erwärmen mit Zinkstaub und Eisessig in das Cholesterylbenzoat (Ia) zurückverwandelt wurde.

Durch geeignete Reaktionsbedingungen konnte bezüglich Reinheit und Ausbeute an 7-Bromcholesterylbenzoat ein wesentlicher Fortschritt erzielt werden.

So ergab sich z. B., dass Schwefelkohlenstoff (Sdp. 46°) ein weit besseres Reaktionsmedium darstellt als Tetrachlorkohlenstoff (Sdp. 77°). Weiter wurde der bei der Bromierung entstehende Bromwasserstoff mit dem wegdestillierenden Schwefelkohlenstoff zusammen laufend aus der Reaktionslösung entfernt.

Orientierende Versuche über die Reaktionsgeschwindigkeit zeigten, dass es sich in unserm Fall um eine Kettenreaktion analog der HBr-Bildung bei der Photobromierung des Wasserstoffs³⁾ handeln muss.

Als Lichtquelle benutzten wir schliesslich mehrere 200-Watt-Lampen, welche gleichmässig um das zylindrische Bromierungsgefäss angeordnet waren. Auf diese Weise wurden Bromierungsprodukte erhalten, welche bis zu 73% 7-Bromcholesterylbenzoat enthielten. Eine weitere Verbesserung der Ausbeute war nicht zu erzielen. Wohl konnte die bei Beginn der Bromierung beobachtete Induktionsperiode durch Zusatz von etwas Bromwasserstoff herabgesetzt werden, aber sonst ist die Bromierung katalytisch unbeeinflussbar. Alle üblichen Beschleunigerzusätze und Startsubstanzen, wie z. B. Peroxyde, erwiesen sich als wirkungslos.

Es bleibt noch die Frage offen, warum das Brom nicht auch oder ausschliesslich die 4-Stellung des Cholesterins angreift, denn die Position 4 stellt ja ebenfalls eine Allylstellung dar. Da sich dieser Allylkohlenstoff in einem andern Ring befindet, besteht die Möglichkeit einer Erschwerung der Bromierung. Wahrscheinlich spielt aber das besonders stabile Elektronenoktett am C₄-Atom noch die grössere Rolle, so dass die Einwirkung von Bromatomen keine Substitution auslöst. Auch ein Zusammenwirken beider Faktoren ist in Erwägung zu ziehen.

Es war noch von Interesse, die direkte Bromierung der Toluolsulfonsäureester zu prüfen. Es zeigt sich, dass bei diesen nicht die Seitenkette des Toluolrestes, sondern die 7-Stellung des Cholesterins bromiert wird. Cholesteryltosylat (Ib) konnte in 7-Bromcholesteryltosylat (IIb) mit einer Ausbeute von 45% d. Th. verwandelt werden. Aus der hohen negativen Drehung der letzteren (in Chloroform $[\alpha]_D^{21} = -202^\circ$) wurde in Analogie zu den anderen 7- β -Substitutionsderivaten⁴⁾ des Cholesterins geschlossen, dass es sich hierbei ebenfalls um ein 7- β -Bromderivat handeln muss. Das in farblosen Nadeln

¹⁾ A. Windaus, M. Deppe & W. Wunderlich, A. 533, 125 (1938).

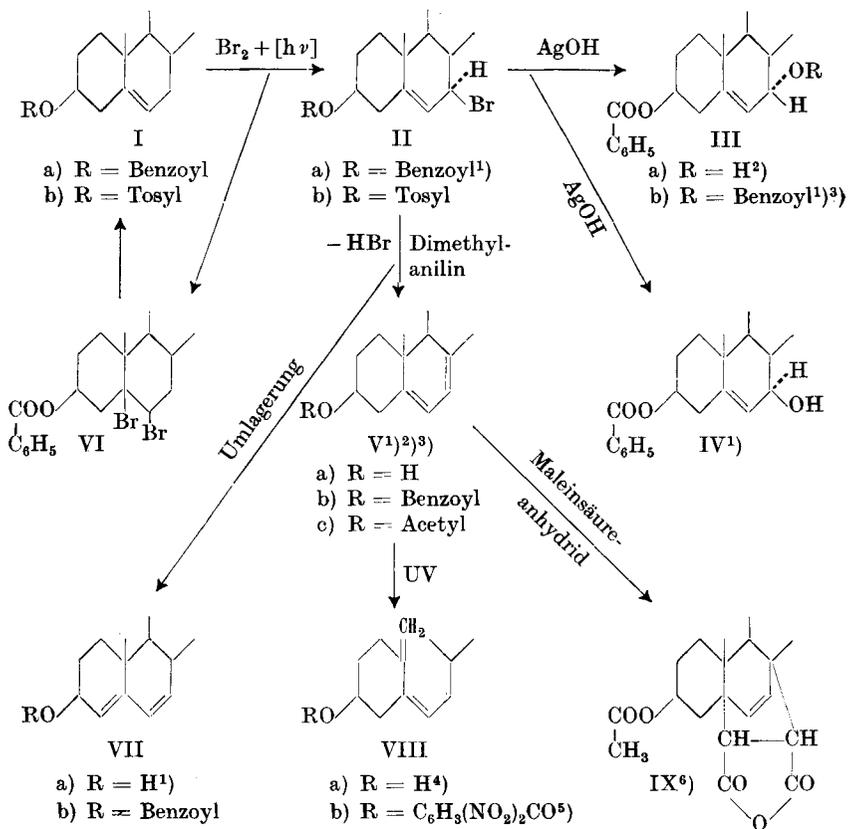
²⁾ F. Schenk, Naturwiss. 25, 159 (1937).

³⁾ M. Bodenstein & H. Lütkemeyer, Z. physikal. Ch. 114, 208 (1925).

⁴⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peever & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.

krystallisierende Produkt zeigt alle Eigenschaften der 7-Bromcholesterylester: Zersetzung beim Schmelzpunkt, hohe negative Drehung und Farbreaktionen mit Antimontrichlorid und Trichloressigsäure.

Es ist höchst bemerkenswert, dass eine so komplizierte Molekel wie das Cholesterin durch aggressive Stoffe, wie Brom und Bromwasserstoff, weder Seitenkettenbromierung noch Umlagerungen erleidet. Naheliegende Konsequenzen, wie die Ausdehnung des Verfahrens der direkten Allylbromierung auf andere Substanzen mit einer Allylgruppierung, verfolgen wir selbstverständlich weiter.



Der Geschäftsleitung der Firma *Dr. A. Wander AG.*, Bern/Neuenegg, danke ich für die Erlaubnis, diese Arbeit veröffentlichen zu dürfen.

¹⁾ *A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.*

²⁾ *J. A. Keverting Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. 66, 83 (1947).*

³⁾ *A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. 520, 98 (1935).*

⁴⁾ *F. Schenck, Naturwiss. 25, 159 (1937).*

⁵⁾ *A. Windaus, M. Deppe, W. Wunderlich, A. 533, 125 (1938).*

⁶⁾ *F. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese, B. 69, 2696 (1936).*

Experimenteller Teil.

(Mit *F. Müllner*, *E. Albrecht* und *K. Reuteler*.)

Allgemeines.

Alle Schmelzpunkte sind im Kupferblock im evakuierten Röhren bestimmt und nicht korrigiert. Wegen der Empfindlichkeit der in 7-Stellung substituierten Derivate wurden die Substanzen erst 5 Grade vor dem Schmelzpunkt eingesetzt. Die Aufheizungs-dauer der Substanzen bis zur jeweiligen Blocktemperatur betrug 40 bis 50 Sekunden. Sie wurde wiederholt mit Cholesterylbenzoat zu 50 Sekunden bestimmt. Der Temperaturgang wurde mit 1 Grad pro Minute gewählt. Eine Ausnahme wurde bei den 7-Bromderivaten gemacht. Sie wurden maximal 2 Minuten vor Erreichen der Schmelztemperatur in den Block eingesetzt (siehe Anm. 2, S. 2102). Zur Analyse wurden alle Substanzen vor Licht geschützt 3 Stunden im Hochvakuum bei 80° über P_2O_5 getrocknet. Ausnahmen bildeten die 7-Bromderivate und das Cholestadienol, welche 4 Stunden bei Raumtemperatur im Hochvakuum getrocknet wurden. Die optischen Drehungen wurden in Chloroform unmittelbar nach dem Auflösen der Substanz gemessen. Die Konzentration war stets 2%.

„In üblicher Weise aufgearbeitet“ bedeutet: Mit dem doppelten Vol. Wasser verdünnt, aufgenommen in peroxydfreiem Äther (über festes Kaliumpermanganat und festes Natriumhydroxyd destilliert), sechsmal mit Wasser unter Stickstoff und Lichtausschluss gewaschen. Die Ätherlösung wird über Natriumsulfat getrocknet und zuletzt der Äther im Vakuum entfernt.

Acylierungen: Alle Veresterungen wurden in der gleichen Weise ausgeführt. Die 20-proz. Lösungen der Substanzen in Pyridin (über BaO destilliert) wurden unter Wasserkühlung mit der äquimolekularen Menge Säurechlorid bzw. -Anhydrid plus 100 Mol% Überschuss allmählich versetzt. Nach etwa 12-stündigem Stehen bei Raumtemperatur im Dunkeln unter Stickstoff wurde in üblicher Weise aufgearbeitet. Der Reinigungsmodus ist bei den einzelnen Substanzen angegeben.

Verseifung. Man versetzte die Substanzen bis zur vollständigen Lösung bei Raumtemperatur mit Dioxan (über KOH destilliert) und verseifte in Stickstoffatmosphäre mit einer äquimolekularen Menge +100% Überschuss 5,6-proz. alkoholischer Kalilauge während höchstens 1 Stunde unter zeitweisem Umschütteln bei Raumtemperatur und unter Ausschluss von Licht. Kurze Zeit nach der Zugabe der Lauge fielen meistens die Kaliumsalze der jeweiligen Säurekomponenten kristallin aus. Man arbeitete nach Abtrennen dieser Salze in der üblichen Weise auf.

Die einzelnen Substanzen.

7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa). Ein einseitig geschlossener Glaszylinder von 2 l Inhalt und 9,5 cm Durchmesser, versehen mit Tropftrichter, Rührer und absteigendem Kühler, enthielt eine Lösung von 45 g Cholesterylbenzoat (Smp. 149–151°) in 1,1 Liter trockenem Schwefelkohlenstoff. Das Bromierungsgefäß war von vier 200-Watt-Lampen derart umgeben, dass die Zylinderfläche gleichmässig bestrahlt wurde. Man liess unter Rühren und leichtem Sieden der Cholesterinlösung aus dem Tropftrichter eine Lösung von 14,7 g (2 Grammatome Brom pro Mol Cholesterylbenzoat) Brom in 500 cm³ Schwefelkohlenstoff tangential zur Gefässwand in halber Höhe des Zylinders einfließen, so dass sie durch den Rührer sofort verteilt wurde. Gleichzeitig destillierte man unter Anwendung eines schwachen Unterdruckes den stark HBr-haltigen Schwefelkohlenstoff ab.

Der Bromzufluss wurde so reguliert, dass innert 20 bis 22 Minuten die gesamte Brommenge eingetragen war. Nach Beendigung der Bromierung wurde durch Einblasen von Stickstoff die bräunliche Lösung vom restlichen HBr befreit und anschliessend im Vakuum eingedampft. Es hinterbleibt ein gelbliches Harz, welches das Farbenspiel der kristallinen Flüssigkeiten zeigt. Der Rückstand wurde mit 100 cm³ wasserfreiem Aceton versetzt, worauf das Harz durchkristallisierte. Nach vierstündigem Stehenlassen bei

–10° wurde abgesaugt, mit wasserfreiem Aceton nachgewaschen und im Vakuum bei 40° getrocknet. Man erhielt 44 g eines beinahe weissen kristallinen Produktes das 82% 7-Bromcholesterylbenzoat enthielt. Die Totalausbeute, bezogen auf Cholesterylbenzoat, betrug 71%. Dieses Produkt kristallisierte man aus siedendem Benzin um, wusch mit Petroläther nach und trocknete im Vakuum. Weiche Nadeln, Smp. 139–140° (u. Zers.), $[\alpha]_D^{18} = -172^\circ$. Zur Analyse wurde das 7-Brombenzoat zuerst aus Chloroform-Aceton umgelöst und anschliessend aus Petroläther umkristallisiert. Schmelzpunkt: Das evakuierte Röhrchen wurde bei 141° in den Block eingesetzt; sein Inhalt schmolz nach 2 Minuten bei 143–143,5¹⁾ scharf ab (Gasblasen). Smp. korr. 144,5–145°; $[\alpha]_D^{18} = -186^\circ$.

3,020 mg Subst. gaben 7,920 mg CO₂ und 2,347 mg H₂O

3,772 mg Subst. gaben 1,250 mg AgBr

C ₃₄ H ₄₉ O ₂ Br	Ber. C 71,67	H 8,67	Br 14,04%
	Gef. ,, 71,57	,, 8,70	,, 14,10%

7-β-Bromcholesteryltosylat (II b). Ansatz in Tetrachlorkohlenstoff: 22 g (0,04 Mol) Cholesteryltosylat (Ib) wurden in 1 Liter Tetrachlorkohlenstoff gelöst. Man bromierte in einem Sulfurierkolben, welcher von 3200-Watt-Lampen in einem Aluminiumgefäss umgeben war. Ein Kaltluftstrom hielt die Temperatur auf 52°. Dann wurden innerhalb von 35 Minuten 2 cm³ (0,08 Grammatome) Brom in 140 cm³ Tetrachlorkohlenstoff zutropfen gelassen. Die Lösung wird vom Brom vorübergehend braun. Nach kurzer Zeit erfolgt Aufhellung zur Farblosigkeit. Von diesem Augenblick an verschwindet jeder Tropfen Brom sofort. Während der Dauer der Bromierung wurde die Temperatur konstant auf 52° gehalten und ständig gerührt. Nach Beendigung der Bromzufuhr zeigte sich ein nadeliger Niederschlag (1,2 g), der als abgespaltene Toluolsulfonsäure identifiziert werden konnte. Nach dem Abfiltrieren der Toluolsulfonsäure wurde das bräunliche Filtrat im Vakuum bei Raumtemperatur abgedampft und der harzige Rückstand mit 20 cm³ Aceton bei Raumtemperatur geschüttelt, bis alles in einen Kristallbrei verwandelt war. Nach 2stündigem Stehen bei –10° wurde abgesaugt und bei Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Dieses Produkt (6,5 g) enthielt 70% 7-Bromcholesteryltosylat. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Petroläther war der Schmelzpunkt konstant bei 109–110° und die Drehung $[\alpha]_D^{20} = -196^\circ$. Mit Antimontrichlorid in Chloroform erhält man eine tiefblaue Färbung.

Ansatz in Schwefelkohlenstoff: 50 g Cholesteryltosylat und 1200 cm³ Schwefelkohlenstoff wurden auf die gleiche Weise wie beim 7-Bromcholesterylbenzoat mit 14,8 g Brom in 500 cm³ Schwefelkohlenstoff innerhalb von 21 Minuten bromiert. Nach Entfernen des Schwefelkohlenstoffs im Vakuum erhielt man aus dem Harz mit 120 cm³ Benzin 23,3 g eines Produktes, welches bei 100 bis 105° schmolz und eine Drehung von $[\alpha]_D^{21} = -106^\circ$ aufwies. Die ganze Menge kristallisierte man zweimal aus je 1200 cm³ Petroläther aus. Es wurden so 6,1 g vom Smp. 108,5–109° erhalten. Dieser Schmelzpunkt änderte sich auch nicht mehr nach viermaligem Umkristallisieren aus niedrig siedendem Petroläther. Das Produkt zeigte alle Reaktionen der 7-Bromester. Zur Analyse wurde nochmals aus Petroläther umkristallisiert. Smp. 108,5–109,5° $[\alpha]_D^{21} = -202^\circ$.

3,440 mg Subst. gaben 8,234 mg CO₂ und 2,626 mg H₂O

3,117 mg Subst. verbrauchten 0,475 cm³ 0,02-n. KJ₂O₃

3,227 mg Subst. gaben 1,018 mg AgBr

C ₃₄ H ₅₁ O ₃ BrS	Ber. C 65,87	H 8,30	Br 12,90	S 5,18%
	Gef. ,, 65,32	,, 8,54	,, 13,42	,, 4,88%

7-α-Oxycholesterylbenzoat (IIIa) aus IIa²⁾ 3). 2 g 7-β-Bromcholesterylbenzoat wurden mit 2 g frischem Silberhydroxyd in Äther 16 Stunden auf der Maschine geschüttelt. Die nach dem Filtrieren und Abdampfen des Äthers erhaltenen Kristalle

¹⁾ Vgl. Seite 2102, Fussnote 2.

²⁾ J. A. Keverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. 66, 83 (1947).

³⁾ A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.

wurden zweimal aus Aceton, einmal aus Petroläther und nochmals aus Aceton umkristallisiert. Es wurden lange verfilzte Nadeln vom Smp. 188,5—190° erhalten, welche mit einem Präparat, das über die Bromsuccinimidmethode¹⁾²⁾ erhalten wurde, keine Schmelzpunktniedrigung gaben. Zur Analyse wurde das Diolmonobenzoat in Petroläther:Methanol 200:1 durch Aluminiumoxyd nach *Brockmann* filtriert. Aus Petroläther Kristalle vom Smp. 190—190,5; $[\alpha]_D^{21} = +13,5^\circ$.

3,400 mg Subst. gaben 10,024 mg CO₂ und 2,820 mg H₂O

C₃₄H₅₀O₃ Ber. C 80,57 H 9,95 Gef. C 80,45 H 9,28

7- α -Benzoxycholesterylbenzoat (IIIb)¹⁾³⁾. 1 g 7- β -Bromcholesterylbenzoat wurde mit AgOH wie bei IIIa behandelt und der Ätherrückstand benzozyliert. Nach der üblichen Aufarbeitung kochte man den öligen Abdampfrückstand mit Methanol aus. Dabei wurde das Öl fest und liess sich aus Aceton umkristallisieren. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton feine Nadeln vom Smp. 170—171°; $[\alpha]_D^{23} = +94^\circ$ (171,5—172°, $[\alpha]_D^{20} = +94,3^\circ$)).

Der Mischschmelzpunkt mit einem nach der Chromsäuremethode von *Windaus* und Mitarbeitern³⁾ hergestellten Dibenzoat lag ebenfalls bei 170—171°.

3,040 mg Subst. gaben 8,965 mg CO₂ und 2,399 mg H₂O

C₄₁H₅₄O₄ Ber. C 80,60 H 8,92% Gef. C 80,48 H 8,83%

7- β -Oxycholesterylbenzoat (IV) aus IIa. Die gesammelten Mutterlaugenrückstände von IIIa ergaben nach der fraktionierten Kristallisation aus Aceton-Äther schliesslich 54 mg prismatische Kristalle vom Smp. 165—167°; $[\alpha]_D^{21} = -49^\circ$ (167—168°, $[\alpha]_D^{18} = -50,5^\circ$)).

3,587 mg Subst. gaben 10,538 mg CO₂ und 3,186 mg H₂O

C₃₄H₅₀O₃ Ber. C 80,57 H 9,95% Gef. C 80,17 H 9,93%

7-Dehydrocholesterylbenzoat (Vb)³⁾⁴⁾⁵⁾ aus IIa. 28,5 g (0,05 Mol) 7- β -Bromcholesterylbenzoat (IIa) vom Smp. 139—140° wurden in Anlehnung an die Methode von *Keverling*, *Buisman* und Mitarbeitern⁴⁾ mit 70 cm³ frisch destilliertem Dimethylanilin in einer evakuierten zugeschmolzenen Ampulle 5 Stunden im siedenden Wasserbad erhitzt. Die erkaltete Mischung wurde in 2-n. Eis-Salzsäure gegossen. Man liess längere Zeit unter Umrühren stehen und saugte dann den körnigen Niederschlag ab. Es wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und nach dem Abpressen des Wassers in ca. 50 cm³ Äther aufgenommen. Dabei fielen 5,4 g rohes 7-Dehydrocholesterylbenzoat als feines Kristallmehl aus. Nach dem Abtrennen und Trocknen wurde zweimal aus Äther umkristallisiert. Smp. 138—139° und klar bei 179°.

Eine kleine Probe in Benzol mit Vanillin-Perchlorsäure-Reagens⁶⁾ zeigte weinrote Farbe. Ein Teil der benzolischen Lösung wurde 40 Sekunden in einer evakuierten Quarzküvette mit Ultraviolett (Quarzbrenner Hanau S 700) im Abstand von 5 mm bestrahlt. Die bestrahlte Lösung lieferte mit dem oben genannten Reagens eine intensive Blaufärbung mit einer Absorptionsbande bei 590 m μ , welche für die D-Vitamine charakteristisch ist⁶⁾.

Zur Analyse wurde das 7-Dehydrocholesterylbenzoat noch zweimal aus absolutem Äther umkristallisiert. Smp. 139—140°, klar bei 184°; $[\alpha]_D^{20} = -53,5$ (139—140°, $\alpha_D^{20} = -53,2^\circ$)).

3,911 mg Subst. gaben 11,976 mg CO₂ und 3,455 mg H₂O

C₃₄H₄₈O₂ Ber. C 83,54 H 9,91% Gef. C 83,56 H 9,88%

¹⁾ *J. A. Keverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. 66, 83 (1947).*

²⁾ *A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.*

³⁾ *A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. 520, 98 (1935).*

⁴⁾ *J. A. Keverling Buisman, W. Stevens & J. van der Vliet, R. 66, 83 (1947).*

⁵⁾ *A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peevers & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.*

⁶⁾ *H. Schaltegger, Helv. 29, 285 (1946).*

7-Dehydrocholesterin (Va)¹). 2 g 7-Dehydrocholesterinbenzoat wurden verseift. Nach üblicher Aufarbeitung und Umkristallisieren aus Chloroform-Methanol Nadeln vom Smp. 142,3–142,6°. Zur Analyse wurde nochmals aus absolutem Äther kristallisiert. Smp. 143–143,5°; (142,5–143°¹) $[\alpha]_D^{20} = -113,5^\circ$.

3,029 mg Subst. gaben 9,347 mg CO₂ und 3,119 mg H₂O

C₂₇H₄₄O Ber. C 84,30 H 11,54% Gef. C 84,21 H 11,52%

5, 6-Dibromcholesterylbenzoat (VI). Die Benzin-Mutterlaugen der 7-Bromcholesterylbenzoatkristallisation lieferten bei der fraktionierten Kristallisation aus Chloroform-Acetonmischungen neben etwas Cholesterylbenzoat eine geringe Menge Nadeln vom Smp. 137–138° und einer Drehung von $[\alpha]_D^{22} = -40^\circ$.

3,610 mg Subst. gaben 8,277 mg CO₂ und 2,504 mg H₂O

3,016 mg Subst. gaben 1,708 mg AgBr

C₃₄H₅₀O₂Br₂ Ber. C 62,75 H 7,75 Br 24,58%

Gef. „ 62,57 „ 7,76 „ 24,10%

Cholesterylbenzoat (Ia) aus VI. Das Dibromid VI löste man in Äther und entbromte mit Zinkstaub und Eisessig drei Stunden auf dem Dampfbad. Die nach dem Erkalten filtrierte Lösung wurde mit Chloroform versetzt und die Essigsäure mit Wasser ausgewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung wurde vorsichtig mit Methanol versetzt; dabei fällt das Cholesterylbenzoat in einheitlich quadratischen Blättchen aus. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Chloroform-Aceton war der Smp. bei 149–150°, klar bei 182° und zeigte mit Cholesterylbenzoat keine Depression. $[\alpha]_D^{21} = -17,1^\circ$.

4,074 mg Subst. gaben 12,427 mg CO₂ und 3,731 mg H₂O

C₃₄H₅₀O₂ Ber. C 83,20 H 10,28% Gef. C 83,24 H 10,25%

Δ^{4,6}. Cholestadienolbenzoat (VIIb)²). Die Äthermutterlaugen von Vb wurden mit verdünnter HCl und Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum etwas eingeengt; dabei fiel noch etwas unreines 7-Dehydrocholesterylbenzoat aus. Die filtrierte Ätherlösung wurde eingedampft und der Rückstand aus Chloroform-Methanol umkristallisiert und wieder in Äther gelöst. Nach vier Wochen bei –10° konnten zwei verschiedene Kristallarten unterschieden werden: grosse, durchsichtige Platten (7-Dehydrocholesterylbenzoat) und weisse, zu kugelförmigen Drusen vereinigte Nadeln, welche nach der mechanischen Auslese aus Petroläther bei –10° umkristallisiert wurden. Mit Tetranitromethan gelbbraun, mit Trichloressigsäure blau. Smp. 127–127,5°; $[\alpha]_D^{21} = -101,8^\circ$ (126°, $[\alpha]_D^{20} = -92^\circ$ ²)).

3,683 mg Subst. gaben 11,224 mg CO₂ und 3,302 mg H₂O

C₃₄H₄₈O₂ Ber. C 83,54 H 9,91% Gef. C 83,17 H 10,03%

Δ^{4,6}. Cholestadienol (VIIa)²)³). 65 mg VIIb wurden verseift. Die übliche Aufarbeitung ergab 46,1 mg Ätherrückstand, welcher in 0,4 cm³ Aceton gelöst 12 Stunden bei –10° stehengelassen wurde. Nach dem Absaugen und Waschen mit Methanol, feine Nadeln vom Smp. 119,5–120,5° (120°²). Die Analyse zeigte, dass offenbar Wasser sehr hartnäckig festgehalten wird, so dass nur die Ester zuverlässige Werte ergeben. Das Absorptionsspektrum dieses Produktes ist auf Seite 2103 ersichtlich.

Vitamin-D₃-dinitrobenzoat (VIII b)⁴). 40 g 7-Dehydrocholesterin (Va) (hergestellt aus mit Brom im Licht bereitetem 7-β-Bromcholesterylbenzoat) wurden in ätherischer Lösung auf bekannte Weise⁵) in einer etwas modifizierten Form der Apparatur von G. Ahrens⁶) mit Ultraviolettlicht 5 Stunden bestrahlt. Danach waren 76,7% des ein-

¹) A. Windaus, H. Lettré & F. Schenck, A. 520, 98 (1935).

²) A. E. Bide, H. B. Hembest, E. R. H. Jones, R. W. Peever & P. A. Wilkinson, Soc. 1948, 1783.

³) V. A. Petrow, Soc. 1940, 66.

⁴) A. Windaus, M. Deppe, W. Wunderlich, A. 533, 125 (1938).

⁵) A. Windaus, F. Schenck & F. v. Werder, Z. physiol. Ch. 241, 100 (1936).

⁶) Lettré-Inhoffen, Sterine und Gallensäuren, Verlag F. Enke, Stuttgart 1936, S. 290.

gesetzten 7-Dehydro-cholesterins umgewandelt. Nach Entfernung des nicht umgesetzten 7-Dehydro-cholesterins durch Kristallisation aus Alkohol wurde der alkoholische Trockenrückstand mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid verestert. Nach dem Versetzen der Pyridinlösung mit Wasser schied das rote Harz, versetzt mit 100 cm³ Aceton, 1,1 g 7-Dehydro-cholesteryl-3,5-dinitrobenzoat aus. Das acetonische Filtrat wurde im Vakuum zur Trockne verdampft und anschliessend in Isopropyläther gelöst. Nach 12 Stunden bei -10° wurde der dicke Kristallbrei abgesaugt. Ausbeute 6,6 g Vitamin-D₃-dinitrobenzoat vom Smp. 135—137°. Zur Analyse wurde zweimal aus Benzol-Methanol und einmal aus Isopropyläther umkristallisiert. Smp. 140—141°. $[\alpha]_D^{22} = +98,5^{\circ}$ (140°)¹⁾.

4,399 mg Subst. gaben 11,402 mg CO₂ und 3,144 mg H₂O

5,554 mg Subst. gaben 0,235 cm³ N₂ (19°, 736 mm)

C₃₃H₄₆O₆N₂ Ber. C 70,54 H 8,02 N 4,84%

Gef. „ 70,73 „ 8,00 „ 4,79%

Vitamin D₃ (VIIIa)²⁾ 3). 700 mg VIIIb vom Smp. 139—140° wurden 30 Minuten verseift. Der Ätherrückstand lieferte mit 6 cm³ 80-proz. Aceton⁴⁾ bei -10° feine Nadeln vom Smp. 78—82° (82—84)²⁾. Mit Vanillin-Perchlorsäurereagens⁵⁾ tiefblaue Farbe.

7-Dehydro-cholesterylacetat-maleinsäure-anhydrid-Addukt (IX)⁶⁾. 15 g 7-Dehydro-cholesterin wurden acetyliert. Nach Aufarbeiten und Umkristallisieren aus Chloroform-Aceton Smp. 130° (Vc). 9,9 g Vc wurden mit 5 g frisch destilliertem Maleinsäureanhydrid und 20 cm³ Xylol in einer Druckflasche 9½ Stunden auf 140° gehalten. Der Xylolrückstand wurde aus Essigsäureanhydrid und Petroläther kristallisiert (2,17 g). Nach Umkristallisieren aus wasserfreiem Aceton, weisse Nadeln vom Smp. 170—173° (178°⁶⁾).

4,081 mg Subst. gaben 11,295 mg CO₂ und 3,351 mg H₂O

C₃₃H₄₈O₅ Ber. C 75,52 H 9,22% Gef. C 75,53 H 9,19%

Die UV.-Absorptionsmessungen sind in unserem biochemischen Laboratorium ausgeführt worden. Vorstand: Dr. M. Sanz.

Sämtliche Mikroanalysen wurden im Mikroanalytischen Laboratorium Brugg, Aug. Peisker-Ritter, ausgeführt.

Zusammenfassung.

Es wurde gezeigt, dass man Cholesterylester höchst einfach mit elementarem Brom und Licht in 7-Stellung bromieren kann, ohne dass die Doppelbindung aufgehoben oder umgelagert wird. Man erhält in ebenso guter Ausbeute wie über den Umweg mit Bromsuccinimid 7-Bromcholesterylester. Der Konstitutionsbeweis wurde durch die verschiedenen Umsetzungen des 7-β-Bromcholesterylbenzoates in bekannte Derivate erbracht.

Wissenschaftliche Forschungsabteilung,
der Dr. A. Wander AG., Bern.

Leiter: P. D. Dr. med. G. Schönholzer

¹⁾ A. Windaus, M. Deppe, W. Wunderlich, A. 533, 125 (1938).

²⁾ F. Schenck, Naturwiss. 25, 159 (1937).

³⁾ A. Windaus, F. Schenck & F. v. Werder, Z. physiol. Ch. 241, 100 (1936).

⁴⁾ H. Brockmann, Z. physiol. Ch. 256, 264 (1938).

⁵⁾ H. Schaltegger, Helv. 29, 285 (1946).

⁶⁾ F. Schenck, K. Buchholz & O. Wiese, B. 69, 2696 (1936).